

**BEEINFLUSSUNG DER AV-ÜBERLEITUNG DURCH
ORALE GABE DES CALCIUM-ANTAGONISTEN DILTIAZEM
BEI PATIENTEN MIT STABILEM VORHOFFLIMMERN**

JOCHEN PETERS

1986

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

BEEINFLUSSUNG DER AV-ÜBERLEITUNG
DURCH ORALE GABE DES CALCIUM-ANTAGONISTEN DILTIAZEM
BEI PATIENTEN MIT STABILEM VORHOFFFLIMMERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jochen Peters
Jahr 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Theisen
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	29. 4. 1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Elektrophysiologische Grundlagen
 - a) Ruhepotential des Myokards
 - b) fast-response Aktionspotential
 - c) slow-response Aktionspotential
 - d) Prinzip des Calcium-Antagonismus
 - e) Vorhofflimmern
 - f) AV-Knoten
 - g) concealed conduction
3. Fragestellung
4. Patienten
5. Versuchsablauf
6. Methode und Apparate
7. Ergebnisse
8. Diskussion
9. Zusammenfassung
10. Literaturverzeichnis

1. EINLEITUNG

Calcium-Antagonisten sind eine sehr heterogene Gruppe von Substanzen mit unterschiedlichen strukturellen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Eigenschaften. Der gemeinsame Wirkungsmechanismus besteht in einer reversiblen Hemmung des sogenannten langsamen Kanals, über den der transmembranäre Calcium-Ionenfluß erfolgt. Die therapeutische Anwendung eines Vertreters dieser neuen Medikamentengruppe bietet sich daher bei unterschiedlichen kardiologischen Störungen an, bei denen der transmembranäre Calcium-Ionenstrom von entscheidender pathophysiologischer Bedeutung ist.

Verapamil ist bisher am besten untersucht. Auf Grund seiner hemmenden Wirkung auf die AV-Überleitung gilt es als Medikament der ersten Wahl zur Behandlung von supraventrikulären Reentry-Tachykardien. Außerdem ist Verapamil antianginös wirksam. Nifedipin wirkt dilatierend auf das arterielle Gefäßsystem und hat sich in der Behandlung der arteriosklerotisch und vasospastisch bedingten Angina pectoris sowie der arteriellen Hypertonie bewährt. Die AV-Überleitung wird nicht wesentlich beeinflusst.

Diltiazem wird in Japan seit über acht Jahren erfolgreich in der Angina pectoris Therapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe wurde auch ein Effekt auf den AV-Knoten nachgewiesen. Die Wirksamkeit von Diltiazem bei oraler Gabe und die Beeinflussung der AV-Überleitung sollen in dieser Arbeit untersucht werden.

2. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

2a. Das Ruhepotential des Myokards

Der Erregungsvorgang ist seiner Natur nach ein bioelektrischer Prozess, der sich an der Oberflächenmembran der Herzmuskelzelle abspielt. Voraussetzung für den Eintritt einer Erregung ist das sogenannte Ruhepotential, eine elektrische Potentialdifferenz von 60 bis 90 Millivolt (mV) zwischen der Innenseite der Membran und ihrer äußeren Oberfläche. Dabei verhält sich das Zellinnere negativ gegenüber der Zellaußenseite. Definitionsgemäß wird dieses Ruhemembranpotential mit negativem Vorzeichen geschrieben, also -70 bis -90 mV.

Die heutigen Vorstellungen über das Zustandekommen des Ruhepotentials gehen auf die Membrantheorie von Bernstein (6) zurück. Nach dieser Theorie sind bioelektrische Potentiale in einer ungleichen Ionenverteilung auf beiden Seiten der Membran begründet. Kaliumionen (K^+) liegen im Zellinneren in 30 bis 40-fach höherer Konzentration im Vergleich zum Außenmilieu vor, dagegen sind Natriumionen (Na^+) extrazellulär 10 bis 20-fach höher konzentriert als intrazellulär. Ein Konzentrationsausgleich durch Diffusion wird durch die selektiven Permeabilitätseigenschaften der intakten Zellmembran verhindert, die im Ruhezustand nur für K^+ -Ionen leicht passierbar, für Na^+ -Ionen und Anionen dagegen weitgehend impermeabel ist. Zwei entgegengerichtete Kräfte wirken auf die frei diffusiblen K^+ -Ionen bis sich ein thermodynamisches Gleichgewicht einstellt. Dem Konzentrationsgradienten folgend durchwandern K^+ -Ionen von innen nach außen die Membran und lassen dabei die impermeablen Anionen im Zellinneren zurück.

Diese Nettobewegung kommt zum Stillstand, wenn der durch die Ladungstrennung sich immer mehr vergrößernde elektrische Gradient, nämlich das Ruhepotential, dem Konzentrationsgradienten die Waage hält. Folglich ist das Ruhepotential ein K^+ -Gleichgewichtspotential.

Tatsächlich liegt jedoch das durch Mikroelektroden direkt meßbare Ruhepotential um einige Millivolt unter dem theoretischen K^+ -Gleichgewichtspotential (-100 mV), da schon im Ruhezustand auch Na^+ - und andere Ionen in geringem Umfang die Membran passieren können. Außerdem kommt es mit jeder Erregung zu einem Na^+ -Einstrom. Kompensierend greift hier die energieverbrauchende sogenannte Na^+-K^+ -Pumpe ein, die Na^+ -Ionen im Austausch mit K^+ -Ionen von innen nach außen durch die Membran transportiert und damit einem allmählichen Konzentrationsausgleich, verbunden mit einem Verlust des Membranpotentials, entgegenwirkt.

Schädigungen unterschiedlichster Genese können zu einem Verlust der selektiven Permeabilität beziehungsweise der restitutiven Funktion der Na^+-K^+ -Pumpe führen und folglich den normalen Erregungsablauf beeinträchtigen.

2b. Das fast-response-Aktionspotential

Fast-response-Aktionspotentiale tragen physiologischerweise den Erregungsvorgang im Arbeitsmyokard und in einem Teil des Reizleitungssystems. Ein solches Aktionspotential kann durch intrazelluläre Mikroelektroden direkt abgeleitet werden und zeigt mehrere charakteristische Abschnitte (Abb. 1).

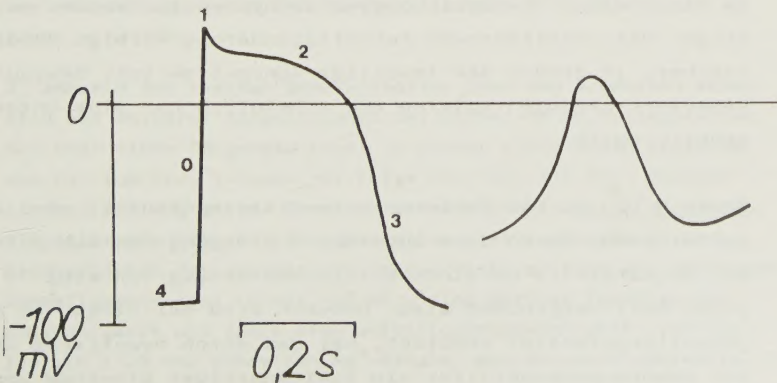


Abb.1: Gegenüberstellung eines fast-response-Aktionspotentials (links) und eines slow-response-Aktionspotentials (rechts)

Ausgehend vom Ruhepotential (Phase 4) kommt es durch Zulassung eines Impulses zu einer raschen Depolarisation, die nur wenige Millisekunden dauert (Phase 0). Diese ist gekennzeichnet durch eine schnelle Entladung der Membran bis zum Nullwert und einer anschließenden Umladung bis in den positiven Bereich, dem sogenannten Overshoot. Die anschließende Repolarisation benötigt mit circa 300 Millisekunden (msec) wesentlich länger und verläuft in drei mehr oder weniger deutlich abgrenzbaren Stadien:

die initiale Spitze (Phase 1),

das Plateau (Phase 2) und

die schnelle Repolarisation (Phase 3).

Im Anschluß an das Aktionspotential wird wiederum ein konstantes Ruhepotential (Phase 4) erreicht. Hodgkin und Huxley erarbeiteten 1952 (20, 21) an Hand der voltage clamp Technik am Riesenaxon des Tintenfisches die Ionentheorie des Aktionspotentials. Auf dieser Theorie basieren die heutigen Vorstellungen über die Entstehung eines Aktionspotentials am Herzen. Im Prinzip wird der gesamte Erregungsvorgang durch transmembranäre Fluxes von Kationen vermittelt, dabei bewirkt ein Nettoeinstrom positiver Ladungen (Na^+ , Ca^{++}) eine Potentialverschiebung in positiver Richtung im Sinne einer Depolarisation, dagegen hat ein Nettoausstrom positiver Ladungen (K^+) eine Potentialverschiebung zu negativen Werten im Sinne einer Re- beziehungsweise Hyperpolarisation zur Folge. Die resultierende Potentialänderung erfolgt dabei umso rascher, je größer der jeweilige Ionenstrom ist. Bewegungen negativer Ladungen spielen wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle.

Phase 0 und 1: Ein fast-response-Aktionspotential wird ausgelöst, wenn durch eine zugeführte Erregung das Ruhepotential der Myokardzelle um einen kritischen Betrag von etwa 10 mV gegen Null verschoben wird. Dadurch wird bei circa -60 mV ein Schwellenpotential erreicht, bei dem durch drastische Änderung der Membranpermeabilität ein lawinenartiger Einstrom von Na^+ -Ionen erfolgt. Dieser Na^+ -Einstrom über den sogenannten schnellen Kanal ist für die rasche Depolarisation und die

Umladung der Membran (Overshoot) auf Werte von +30 bis +50 mV verantwortlich (12). Als treibende Kraft wirkt hier die Differenz zwischen dem Na^+ -Aquilibrumpotential E_{Na} (cirka +50 mV) und dem tatsächlichen Membranpotential E_{M} . Analog dem Ohm'schen Gesetz gilt daher die Beziehung : $I_{\text{Na}} = G_{\text{Na}} (E_{\text{Na}} - E_{\text{M}})$. G_{Na} = Leitfähigkeit der Membran für Na^+ -Ionen. Der Na^+ -Einstrom sistiert daher in der Nähe des Na^+ -Gleichgewichtspotentials und dauert nur wenige Millisekunden. Die initiale Spitze (Phase 1) kommt wahrscheinlich durch einen kurzfristigen Na^+ -Efflux am Ende der Phase 0 zustande.

Phase 2: Im Gegensatz zur Depolarisationsphase, deren ionale Mechanismen den analogen Vorgängen am Riesenaxon des Tintenfisches sehr ähnlich sind (13), existieren für die Repolarisationsphasen markante Unterschiede. Am Herzmuskel dauert der Repolarisationsvorgang sehr lang, cirka 300 msec, und kann nicht allein, wie die sehr schnelle Erregungsrückbildung in der Nervenfaser, durch einen etwas verzögert einsetzenden K^+ -Ausstrom aus der Zelle erklärt werden. Vielmehr sind zwei andere Mechanismen für die Aufrechterhaltung der Plateauphase, während der das Membranpotential für mindestens 100 msec zwischen 0 und -20 mV nahezu konstant gehalten wird, und die Verzögerung der Repolarisation verantwortlich :

1. Mit zunehmender Depolarisation nimmt die K^+ -Leitfähigkeit der Membran ab, sodaß der repolarisierende K^+ -Ausstrom gehemmt wird (55).

2. Während der raschen Depolarisation über den schnellen Kanal wird ein weiterer Schwellenwert bei cirka -35 mV überschritten, der über einen langsamen Kanal in erster Linie einen Einstrom von Calcium (Ca^{++})-Ionen zur Folge hat (34, 47, 59). Daneben strömen entlang dieser Bahn (wahrscheinlich) auch Na^+ -Ionen in die Zelle ein (28, 50). Die speziellen elektrophysiologischen Eigenschaften des sogenannten "slow channels" sind ein niedriges Schwellenpotential (cirka -35 mV), eine geringe Ionenleitungsgeschwindigkeit und damit eine Aufstrichgeschwindigkeit von nur 1/6 bis 1/10 des schnellen Na^+ -Kanals, ein Overshoot-Potential

ELEKTROPHYSIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN	SCHNELLER KANAL	LANGSAMER KANAL
Aktivierungs- und Inaktivierungsgeschwindigkeit	schnell	langsam
Abhängig von extrazellulärer Ionenkonzentration von	Natrium	Calcium
Schwellenpotential	-60 bis -90 mV	-30 bis -45 mV
Ruhepotential	-80 bis -95 mV	-40 bis -70 mV
Leitungsgeschwindigkeit	0,5 - 0,3 m/Sek	0,01 - 0,1 m/Sek
Overshoot	+20 bis +35 mV	0 bis +15 mV
Aufstrichgeschwindigkeit	200 - 1000 V/Sek	1 - 10 V/Sek
Amplitude	100 - 130 mV	35 - 75 mV
Reizantwort	Alles-oder-Nichts	modifizierbar
Leitungssicherheit	groß	gering
Erholung der Erregbarkeit	prompt	verzögert

Tab. 1: Vergleich der elektrophysiologischen Eigenschaften des schnellen und des langsamen Kanals

von 0 bis +15 mV und Zeitkonstanten der Inaktivierung zwischen 50 und 100 msec, im Gegensatz zu 1 - 2 msec für den schnellen Kanal (Tabelle 1). Dieser Ionenfluß kann somit die Aufrechterhaltung der Plateauphase gewährleisten.

Die Erörterung weiterer elektrophysiologischer Merkmale des langsamen Kanals und eine Gegenüberstellung mit dem schnellen Kanal erfolgt im nächsten Kapitel.

Phase 3: Mit dem Abklingen des langsamen Ionenflusses kommt allmählich eine Repolarisation in Gang, die nun ihrerseits wieder die K^+ -Leitfähigkeit erhöht. Dadurch setzt ein repolarisierender K^+ -Ausstrom ein, der das Membranpotential wieder dem Ruhepotential (Phase 4) annähert.

Refraktärverhalten : Für den raschen Na^+ -Einstrom nach Überschreiten des Schwellenpotentials während der Depolarisation wird ein spezieller Na^+ -Carrier verantwortlich gemacht, dessen Aktivität von der Höhe des Membranpotentials abhängig ist (60). Bei Potentialwerten negativer als -90 mV besitzt dieser eine hohe Aktivität, dagegen nimmt diese zwischen -90 und -40 mV etwa linear bis auf Null ab. Folglich kann während der Erregungsrückbildung bei einem Membranpotential positiver als -40 mV unter keinen Umständen ein fast-response-Aktionspotential nach dem Alles oder Nichts-Gesetz ausgelöst werden (absolute Refraktärperiode). Daran anschließend folgte eine Phase verminderter Ansprechbarkeit (relative Refraktärperiode). Vor Erreichen der normalen Erregbarkeit während des Ruhezustandes besteht für kurze Zeit sogar ein Stadium gesteigerter Ansprechbarkeit (supernormale Phase). Diese begründet sich jedoch nicht in einer erhöhten Aktivität des Na^+ -Carriers, sondern wahrscheinlich in einer leichten Depolarisation vor Erreichen des Ruhepotentials. Die lange Plateauphase bei Potentialwerten zwischen 0 und -20 mV und die nur allmählich in Gang kommende schnelle Repolarisation bedingen daher die lange absolute und relative Refraktärperiode der Herzmuskelzelle.

2c. Slow response

Das normale Aktionspotential der Herzmuskelzelle setzt sich, wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben wurde, aus einer schnellen und einer langsamen Komponente zusammen (42, 43). Der Einstrom von Na^+ -Ionen über den schnellen Kanal vermittelt dabei den raschen Aufstrich und die initiale Spitze (12, 60).

Außerdem aktiviert dieser den langsamen Kanal, der durch den Einstrom von Ca^{++} - und wahrscheinlich Na^{+} -Ionen für die Aufrechterhaltung der Plateauphase verantwortlich ist und - damit verbunden - für die lange Refraktärzeit (34, 47, 50, 59). Diese Vorstellungen werden durch eine Reihe von aufschlußreichen Untersuchungen bestätigt :

Die Trennung der beiden Komponenten gelingt an Hand der Voltage-Clamp-Technik, indem durch eine Senkung des Membranpotentials um 30 - 50 mV der schnelle Na^{+} -Kanal aktiviert wird. Auf einen zweiten Depolarisationsschritt um weitere 20 mV erfolgt die Aktivierung des Ca^{++} -Kanals. Dieser zweite Strom verschwindet im Ca^{++} -freien Milieu und wird durch Anheben der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration verstärkt. Umgekehrt kann im Na^{+} -freien Milieu beim ersten Depolarisationsschritt kein Ionenfluß nachgewiesen werden (27, 48).

Beide Ionenströme können durch spezifische Inhibitoren individuell beeinflußt werden. Tetrodotoxin blockiert spezifisch den schnellen Kanal. In der Folge kann bei Depolarisation nur noch ein langsamer Ionenfluß im Potentialbereich zwischen -35 und +25 mV gemessen werden. Dieser kann, wie erwähnt, durch Änderung des extrazellulären Ca^{++} -Gehalts modifiziert werden, dagegen bleiben Änderungen der extrazellulären Na^{+} -Konzentration ohne Effekt (50, 54). Der langsame Ionenstrom kann durch Magnesium (Mg^{++})-, Cobalt (Co^{++})- oder Nickel (Ni^{++})-Ionen unterbunden werden, worauf lediglich ein rascher Aufstrich mit einer Zeitkonstanten von circa 1 msec übrig bleibt, ähnlich des Aktionspotentials der Nervenzelle (50, 54, 59). Ein ähnlicher Effekt konnte für die Ca^{++} -Antagonisten Verapamil und D 600 nachgewiesen werden (27).

Dennoch darf aus diesen Betrachtungen nicht der Schluß gezogen werden, das normale Aktionspotential sei lediglich ein schneller Aufstrich, gefolgt von einem Ionenflux über den langsamen Kanal. Vielmehr beeinflussen sich die beiden Komponenten auch gegenseitig (11).

Im Gegensatz zum Arbeitsmyokard und den Purkinjefasern wird das Aktionspotential im Sinusknoten und in Teilen des AV-Knotens ausschließlich von einem Ioneneinstrom über den langsamen Kanal getragen (25, 28, 61, 63, 64).

Diese Slow-response-Aktionspotentiale sind daher durch eine geringe Aufstrichgeschwindigkeit ausgehend von einem niedrigen Schwellenpotential bei circa -40 mV gekennzeichnet (Tabelle 1). Das maximale diastolische Potential liegt bei etwa -50 mV (4). Nach Fleckenstein (16, 17) ist der Einstrom von Ca^{++} -Ionen auch der entscheidende Mechanismus für die spontane Depolarisation, das bedeutet, daß die Slow-response-Potentiale die Fähigkeit zur Schrittmacheraktivität besitzen. Co^{++} -, Ni^{++} - und Mg^{++} -Ionen hemmen sowohl die Sinusknoten- als auch die AV-Knotenaktivität, Tetrodotoxin hat hingegen keinen Einfluß (28, 63, 64). Eine Verminderung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration resultiert in einer Abnahme von Aufstrichgeschwindigkeit und Overshoot, ein vermehrter extrazellulärer Ca^{++} -Gehalt hat den umgekehrten Effekt. Katecholamine, die bekannterweise den Einstrom von Ca^{++} -Ionen über den langsamen Kanal fördern (7, 46, 58) steigern die Aufstrichgeschwindigkeit in der Sinusknotenzone und können sogar den hemmenden Effekt bivalenter Ionen (Co^{++} , Ni^{++} , Mg^{++}) überwinden (28).

Slow-response-Potentiale können aber auch überall dort auftreten, wo durch unspezifische Schädigungen (Ischämie, Dilatation, Medikamente) die Zellmembran die Fähigkeit verloren hat, das normale Ruhepotential von -70 bis -90 mV aufrechtzuerhalten, als Voraussetzung für normale fast-response-Aktionspotentiale (3, 63). So konnten Hordorf et al. (23) an Myokardfasern aus mäßig bis stark dilatierten Vorhöfen von Kindern mit Pulmonalstenose ein maximales diastolisches Potential um -50 mV und slow-response-Aktionspotentiale nachweisen. Verapamil konnte diese beeinflussen. Fasern aus wenig vorgeschädigten Vorhöfen wiesen dagegen ein maximales diastolisches Potential um -70 mV auf, zeigten fast-response und sprachen auf Verapamil nicht an. Als weitere Konsequenz

solcher Schäden verlieren die Myokardfasern darüber hinaus die Stabilität ihres Membranpotentials. Dieser "Funktionswandel" von Arbeitsmyokardzellen zu Schrittmacherzellen kann zur Ursache arrhythmischer Aktivitäten werden (23).

2d. Das Prinzip des Calciumantagonismus

Ca^{++} -Ionen spielen bei zahlreichen elektrophysiologischen Phänomenen des Herzens eine wichtige Rolle. Im vorhergehenden Kapitel wurde die fundamentale Bedeutung der Ca^{++} -abhängigen slow-response für die elementaren Vorgänge im Sinus- und AV-Knoten dargestellt. Im Arbeitsmyokard sind Ca^{++} -Ionen am Zustandekommen eines normalen Aktionspotentials (fast response) beteiligt und für die Aufrechterhaltung der elektrischen Aktivität und die spontane Impulsbildung in vorgeschädigten Zellen unentbehrlich.

Es ist allgemein akzeptiert, daß die notwendige Energie für eine Muskelkontraktion durch die Spaltung von Adenosin-triphosphat (ATP) geliefert wird. Damit jedoch eine elektrische Erregung eine mechanische Kontraktion zur Folge hat, muß das ATP-spaltende Enzym, die ATPase der Myofibrillen, durch einen transmembranären Einstrom freier Ca^{++} -Ionen aktiviert werden (elektro-mechanische Koppelung) (15, 17). Nach Fleckenstein (16) ist der bekannte kardiotoxische Effekt bei Überdosierung von β -Sympathomimetika auf eine intrazelluläre Ca^{++} -Überladung zurückzuführen. Durch eine Erschöpfung der ATP-Reserven kann dies zum Zelltod führen. Der gleiche Pathomechanismus liegt einer Vitamin D-Überdosierung sowie einem alimentären K^{+} - und Mg^{++} -Mangel zugrunde (16). Vermutlich ist auch die erhöhte Flimmerneigung nach Ischämie auf eine vermehrte Ca^{++} -Anhäufung in den Myokardzellen zurückzuführen (8).

Da Calciumantagonisten den Durchtritt von Ca^{++} -Ionen durch die Zellmembran hemmen, stehen sie den β -Sympathomimetika in vieler Hinsicht als Antagonisten gegenüber, da diese den transmembranären Ca^{++} -Transport fördern.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich zahlreiche theoretische Ansatzpunkte für eine therapeutische Verwendung von Ca^{++} -Antagonisten :

1. Auf nomotope und ektope Schrittmacher ist ein negativ bathmotroper Effekt zu erwarten.
2. Aktionspotentiale in vorgeschädigten Zellen und im AV-Knoten sind negativ dromotrop zu beeinflussen.
3. Eine Verminderung der elektromechanischen Koppelung hat negativ inotrope Wirkung.
4. Über den gleichen Mechanismus an der glatten Muskelzelle der Gefäßwand erfolgt Vasodilatation.
5. Der deletäre Effekt eines intrazellulären Ca^{++} -Overloads kann verringert werden.

Hieraus erklärt sich der Einsatz von Calciumantagonisten bei tachykarden Herzrhythmusstörungen, bei Arrhythmien, bei koronarer Minderperfusion und bei Hypertonie.

2e. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist ein klinisch häufig beobachtetes Phänomen. Man versteht darunter eine rasche und völlig unkoordinierte Aktivität der Vorhöfe mit Frequenzen über 350/Minute. Damit verbunden ist eine absolute Arrhythmie der Ventrikeltätigkeit. Nach dem klassischen Konzept von Mines 1914, Lewis 1918/20 und Garry 1924 sind kreisende Erregungszellen in den Vorhöfen als Ursache für diese Herzrhythmusstörung anzusehen (36, 33, 18). Auf einer anatomisch nicht präformierten Bahn trifft dabei eine fortschreitende Erregungsfront ständig auf erregbare Myokardbereiche und verfolgt durch permanenten Wiedereintritt in die selbe Wegstrecke quasi ihre eigene Refraktärität (1). Normalerweise ist der Herzmuskel durch die hohe Erregungsleitungsgeschwindigkeit und die lange Refraktärzeit wirksam gegen solche Reentry-Phänomene geschützt. Ausgesprochen begünstigend wirken hingegen alle Einflüsse, welche die Leitungsgeschwindigkeit reduzieren und/oder die Refraktärperiode verkürzen. Mehrere Autoren machen daher auch slow-response Areale

für die Entstehung von Reentry-Mechanismen mitverantwortlich (11, 23, 61, 62). Diese Hypothese wird durch die Tatsache unterstützt, daß Vorhofflimmern besonders häufig nach frischem Herzinfarkt, Dilatation bei Mitralstenose, rheumatischen oder degenerativen Herzerkrankungen und toxischen Einwirkungen beobachtet wird - Myokardschäden, die das Auftreten von slow-response favorisieren (23).

Kreisbewegungen können dadurch ausgelöst werden, daß eine Erregung in die frühe relative Refraktärperiode (sogenannte vulnerable Phase) der vorausgehenden Erregung trifft. Das resultierende Aktionspotential ist unter Umständen von extrem kurzer Dauer und breitet sich mit geringer Geschwindigkeit aus (45). Beides erhöht die Gefahr des Wiedereintritts.

Allessie et al.(1) führten an kleinen isolierten Vorhofsegmenten von Kaninchenherzen Mikroelektrodenuntersuchungen durch und analysierten elektrische Kreisbewegungen als Ursache für Tachykardien sowie in Bezug auf die pharmakologische Beeinflussbarkeit. Eine Reizung während der vulnerablen Phase kann auch in kleinen Segmenten Tachykardien induzieren, weil auf Grund der physiologischerweise uneinheitlichen Erholungszeiten im Vorhof unidirektionale Blockbildungen vorkommen. Dabei kann eine blockierte Zone unter Umständen in der Gegenrichtung so langsam durchlaufen werden, daß unmittelbar nach der Passage wieder erregbare Muskelfasern angetroffen werden und somit ein Reentry auf der selben Bahn möglich wird. Als Konsequenz ihrer Beobachtungen erstellten Allessie und Mitarbeiter folgende Theorie : In Abwesenheit anatomischer Hindernisse ist die Länge der Kreisbahn (P) variabel und wird durch das Produkt ($V \times R$) aus Leitungsgeschwindigkeit (V) und Refraktärzeit (R) bestimmt. Die Verkürzung der Refraktärzeit durch Carbamylcholin während der Versuche hatte zwei Effekte : Die Induktion einer Kreisbewegung gelang wesentlich leichter und diese nahm in ihrer Frequenz zu. Die theoretische Erklärung dafür ist nach den bisherigen Ausführungen evident. Da sich die Weglänge nach dem Produkt ($V \times R$) verkürzt und die Leitungsgeschwindigkeit konstant bleibt muß die Umlaufzeit abnehmen.

Vorhofflimmern wird heute als Zustand multipler kreisender Erregungen angesehen (1), dabei sind die tachykarden und bradykarden Formen hämodynamisch besonders ungünstig.

2f. Der Atrioventrikularknoten

In der septalen Vorhofwand, am Boden des rechten Atriums gelegen, stellt der AV-Knoten in der Regel die einzige Verbindung für die Erregungsüberleitung von den Vorhöfen auf die Kammern dar. Durch Verzögerung dieser Impulsleitung um circa 50 - 300 msec koordiniert er ein hämodynamisch effizientes Zusammenspiel der einzelnen Herzabschnitte. Daneben begrenzt der AV-Knoten die Zahl supraventrikulärer Impulse, die den Ventrikel erreichen. Diese Funktion wird in erster Linie durch das Vorkommen von slow-response-Aktionspotentialen in der AN- und N-Region des AV-Knotens ermöglicht.

Der feingewebliche Aufbau ist völlig uneinheitlich. Zahlreiche spezifische Leitungsbahnen mit netzartigen Verzweigungen und mehrere unterschiedliche Zelltypen prägen das histologische Bild (25).

2g. Concealed conduction

Eine 1:1-Überleitung der hochfrequenten Vorhofimpulse bei Vorhofflimmern auf die Ventrikel würde zu Kammerflimmern führen, welches durch das Absinken der Ventrikelauswurfleistung auf Null innerhalb kürzester Zeit tödlich ist. Tatsächlich werden jedoch zahlreiche Vorhofimpulse im AV-Knoten blockiert, und die mittlere Kammerfrequenz liegt in der Regel nicht wesentlich höher als bei Sinusrhythmus, es besteht jedoch eine absolute Arrhythmie. Diese Überleitungsphänomene können nicht auf einer uniformen Bahn in alleiniger Abhängigkeit von deren momentanen Refraktärität erfolgen (53). Auf Grund der hochfrequenten Impulszureitung bei Vorhofflimmern müßte nach dieser einfachen Vorstellung der AV-Knoten jedesmal unmittelbar nach seiner Erholungszeit einen Impuls auf die Ventrikel überleiten können, und zwar wesentlich schneller und regelmäßiger als dies der Fall ist.

Langendorf (29) prägte als Erster den Begriff "concealed conduction" und beschrieb damit das unterschiedlich tiefe Eindringen von Vorhoffimpulsen in den AV-Knoten, ohne die Kammern zu erreichen. Dadurch wird das homogene Refraktärverhalten des AV-Knotens entscheidend gestört und nachfolgende Impulse treffen unter Umständen auf Areale verminderter Erregbarkeit. Diese werden blockiert oder verzögert, woraus eine Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Kammererregungen resultiert (9, 30, 39, 40).

Bei Elektrostimulationsversuchen konnten Moe und Mitarbeiter zeigen, daß vor allem zwei Faktoren das Auftreten von concealed conduction im AV-Knoten wahrscheinlich machen : die Vorhoffrequenz und die Dauer der Zone of concealment (39, 40).

Hohe atriale Frequenzen bewirken durch zahlreiche blockierte und verzögerte Impulse längere und unregelmäßigere RR-Intervalle als niedrigere Vorhoffrequenzen, deren Impulse durch weniger concealed conduction schneller und regelmäßiger auf die Kammern übergeleitet werden.

Als zone of concealment wird der Zeitraum im Anschluß an die atriale Refraktärperiode eines normal übergeleiteten Impulses bezeichnet, während dessen bei Vorhofstimulation durch einen früheren Stimulus eine vorzeitige Erregung zwar schon wieder ausgelöst werden kann, diese jedoch nicht die Kammern erreicht, sondern im AV-Knoten ausgelöscht wird. Das Phänomen der zone of concealment wird durch die komplexe dreidimensionale Struktur und die elektrophysiologischen Eigenschaften der Zellen im AV-Knoten verursacht (25). Die anatomischen Verzweigungen begünstigen beim Zusammentreffen mehrerer Erregungswellen bei Vorhofflimmern elektrophysiologische Phänomene wie Summation, funktionelle Längsdissoziation und inhomogene Fraktionierung, die in verzögerter Leitung und Blockbildung resultieren (24, 35, 64, 65). Sogenannte blinde Zellen begünstigen lokale Reentry-Mechanismen (57).

Die zone of concealment hängt zwar von der funktionellen Refraktärphase des AV-Knotens ab, ändert sich jedoch bei Vorhofflimmern ständig. Bei sehr kurzen RR-Intervallen, die nur wenig oder keine concealed conduction enthalten geht die Dauer der zone of concealment gegen Null und die AV-Überleitung erfolgt in alleiniger Abhängigkeit von der funktionellen Refraktärphase des AV-Knotens. Das kürzest vorkommende RR-Intervall kann daher als ungefähres Maß für die AV-Knoten-Refraktärzeit gelten.

Vagusstimulation bei Vorhofflimmern erniedrigt im Tierexperiment die Kammerfrequenz durch vermehrtes Auftreten von concealed conduction. Diese erfolgt bei praktisch unveränderter funktioneller Refraktärperiode des AV-Knotens durch Zunahme der zone of concealment einerseits sowie durch Verkürzung der atrialen Refraktärperiode und damit Erhöhung der Vorhoffrequenz andererseits (39, 40). Die RR-Intervalle werden länger und unregelmäßiger, ohne daß die kürzesten abnehmen, die aus oben genannten Überlegungen die AV-Refraktärzeit widerspiegeln.

Digitalis beeinflußt die AV-Überleitung bei Vorhofflimmern in ähnlicher Weise (56). Adrenerge Einflüsse beschleunigen die AV-Überleitung bei Vorhofflimmern und verkürzen die zone of concealment. Die Kammerfrequenz wird dabei schneller und regelmäßiger (39, 40, 53).

Concealed conduction erscheint somit als ein von der funktionellen Refraktärperiode des AV-Knotens weitgehend unabhängiges Phänomen. Selbstverständlich beeinflußt jedoch eine Veränderung der AV-Refraktärität, zum Beispiel durch Medikamente, ebenfalls die Überleitung der Vorhofimpulse auf die Ventrikel.

Die genaue Lokalisation der beschriebenen Mechanismen, die bei Vorhofflimmern die Ventrikelerregung determinieren, wurde an Hand von Mikroelektroden untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Impulsverzögerung und -auslöschung in erster Linie in den kranialen Abschnitten des AV-Knotens stattfindet, entsprechend der AN- und N-Region. Hat eine Erregung dagegen

einmal die NH-Region im distalen AV-Knoten erreicht, wird diese in der Regel unverändert auf die Ventrikel übergeleitet (32, 41). In der AN- und N-Region wird die Erregung, wie erwähnt, physiologischerweise von slow-response-Potentialen vermittelt (25, 49, 51).

3. FRAGESTELLUNG

1. Kann der Wirkungsnachweis von Diltiazem bei oraler Gabe erbracht werden? Untersucht wird die Verlangsamung der mittleren Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern.
2. Lassen sich Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Wirkungsgrad festlegen?
3. Welcher Wirkungsmechanismus liegt zugrunde?
4. Treten Nebenwirkungen auf?

4. Patienten

Die Wirkung von Diltiazem auf die AV-Überleitung sollte in dieser Arbeit untersucht werden. Es wurden Probanden mit stabilem Vorhofflimmern gewählt, da unter diesen Umständen die Vorhoffrequenz und die elektrophysiologischen Eigenschaften des AV-Knotens die Kammerfrequenz bestimmen.

Untersucht wurden acht Frauen und zwei Männer im Alter zwischen 39 und 81 Jahren (Tab. 2). Als Grunderkrankung lag in sieben Fällen ein Mitralvitium vor, eines davon bei gleichzeitigem Zustand nach Aortenklappenersatz. Bei den anderen Patienten handelte es sich um je einen Fall von Hypertonie, koronarer Herzerkrankung und Zustand nach isoliertem Aortenklappenersatz. Alle Probanden befanden sich in einer stabilen klinischen Verfassung. Sie waren über den Versuchsscharakter und den genauen Ablauf der Untersuchung voll informiert und hatten ihr Einverständnis erteilt. Außer einer unverändert fortgesetzten Digitalisierung in acht von zehn Fällen erhielt kein Patient irgendwelche Medikamente mit Wirkung auf den AV-Knoten oder mit antiarrhythmischen Eigenschaften.

FALL	ALTER	GESCHLECHT	DIAGNOSEN	DIGITALIS
1	55	w	komb. Mitralvitium III	ja
2	56	m	Z.n. Aortenklappenersatz	ja
3	67	w	komb. Mitralvitium III-IV	nein
4	81	w	koronare Herzerkrankung	ja
5	39	w	Z.n. Mitralklappenersatz	ja
6	54	w	Z.n. Aortenklappenersatz, komb. Mitralvitium II-III	ja
7	55	m	Hypertonie	ja
8	57	w	Mitralinsuffizienz III-IV	nein
9	54	w	Mitralstenose II	ja
10	59	w	Mitralinsuffizienz IV	ja

Tab. 2: Patientenübersicht

5. VERSUCHSABLAUF

Bei jedem der zehn Patienten nahm die Untersuchung mindestens fünf Tage in Anspruch. Nach folgendem Schema wurde das Medikament verabreicht und je drei Langzeit-EKGs registriert:

	1.TAG	2.TAG	mind. 2 TAGE	3.TAG
DOS. (mg)	Ø	120-0-90	3 x 90	3 x 90
LZ-EKG	Kontrollphase	Akutphase	Ø	Dauerphase

1.Tag - Kontrollphase:

Der Patient erhielt kein Medikament. Das erste Langzeit-EKG über circa 24 Stunden wurde aufgezeichnet. Damit war ein Ausgangswert für die Erfassung späterer Veränderungen der AV-Überleitungsverhältnisse unter Diltiazem festgelegt.

2.Tag - Akutphase:

Der Patient bekam um circa 9 Uhr eine einmalige Dosis von 120 mg Diltiazem. Neun Stunden später, um circa 18 Uhr erhielt der Patient eine Dosis von 90 mg Diltiazem, zur Einleitung einer mindestens dreitägigen Dauermedikation. Im zweiten Langzeit-EKG wurde der Effekt nach erstmaliger Gabe von Diltiazem sowie zu Beginn der Erhaltungstherapie aufgezeichnet. Die Behandlung mit einer Dosis von 3 x 90 mg Diltiazem wurde über mindestens zwei Tage fortgesetzt.

3.Tag - Dauerphase:

Der Patient erhielt ebenso wie an den Tagen zuvor 3 x 90 mg Diltiazem. Eine dritte Langzeit-EKG-Registrierung diente zur Dokumentation der AV-Überleitungsverhältnisse unter steady-state Bedingungen.

An den Tagen der Langzeit-EKG-Registrierungen wurde auf möglichst gleiche äußere Bedingungen geachtet. Die Patienten hielten Bettruhe ein und durften nur zur Toilette aufstehen. Außerdem soll betont werden, daß die drei Langzeit-EKG-Registrierperioden eines Patienten an den verschiedenen Tagen jeweils den gleichen Zeitraum umfaßten.

6. METHODE UND APPARATE

Mit Hilfe des Holter-EKG-Systems wurden von jedem Patienten drei Langzeit-EKG-Registrierungen von circa 24-stündiger Dauer auf Magnetband aufgezeichnet: Kontrollphase - Akutphase - Dauerphase. Die Auswertung erfolgte mit dem Pathfinder II-System (Firma Reynolds), wobei anhand verschiedener Programme folgende Möglichkeiten ausgenutzt wurden:

1. Aufzeichnung der mittleren Kammerfrequenz (Ventrikelaktionen/Minute) einer Registrierphase als Trendschrieb.
2. Ermittlung der Absolutzahlen der RR-Intervalle während einer ganzen Registrierphase, sowie einer Aufschlüsselung pro ganzer Stunde.
3. Von jedem beliebigen Zeitabschnitt konnten RR-Intervallhistogramme erstellt werden.

Anhand dieser Methode wurde die spezielle Fragestellung in dieser Arbeit folgenderweise bearbeitet:

1. Reduktion der mittleren Kammerfrequenz unter Diltiazem

Das Ausmaß der Frequenzreduktion unter Diltiazem wurde sowohl im Akutversuch als auch unter steady-state-Bedingungen ermittelt. Ein anschauliches Bild der geänderten Frequenzverhältnisse unter Diltiazem vermitteln die Trendschriebe (Abb.2). Die quantitative Analyse der beiden Medikamentenphasen erfolgte unterschiedlich:

a) Akutphase: Aus dem Verlauf der mittleren Kammerfrequenz im Trendschrieb konnte die maximal gesenkte Frequenz im Verhältnis zur mittleren Kammerausgangsfrequenz ohne Medikamentenwirkung ausgemessen werden (Abb.2).

b) Dauerphase: Die Absolutzahlen der RR-Intervalle während der Dauerphase wurden denen der Kontrollphase über den genau gleichen Zeitraum gegenübergestellt und daraus die prozentuelle Frequenzreduktion errechnet.

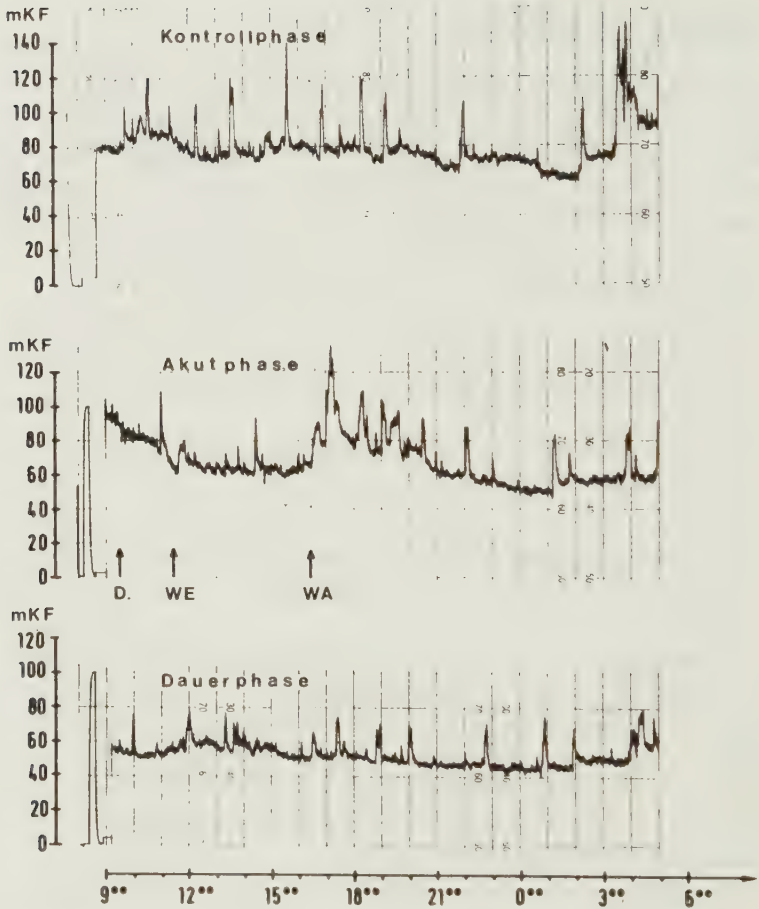


Abb.2: Methodenbeispiel. Verlauf der mittleren Kammerfrequenz (mKF) während der drei Überwachungszeiträume im Fall 6, Vergleich Kontrollphase - Akutphase - Dauerphase. Die Pfeile in der mittleren Kurve kennzeichnen die erstmalige Gabe von 120 mg Diltiazem, den Wirkungseintritt und den Wirkungsaustritt. Um circa 18 Uhr wurde mit einer Dosis von 90 mg Diltiazem die Erhaltungstherapie eingeleitet. In der Folge findet ein erneuter Frequenzabfall statt. Die mKF liegt während der Kontrollphase bei circa 80 Schlägen/Minute, während der Dauerphase bei circa 50/Minute.

Zum Beispiel Fall 6:

1.Tag zwischen 10⁴⁵ und 8⁰⁰ Uhr: 100177 RR-Intervalle

3.Tag ——— " ——— : 66398 RR-Intervalle

-34%

Diese Methode ist als die genauere anzusehen.

Die Ermittlung der Anzahl von RR-Intervallen pro ganzer Stunde ermöglicht darüber hinaus einen besseren quantitativen Vergleich der Tagesprofile während der Kontrollphase und der Dauerphase, sowie die Erstellung entsprechender Balkendiagramme (Abb.3).

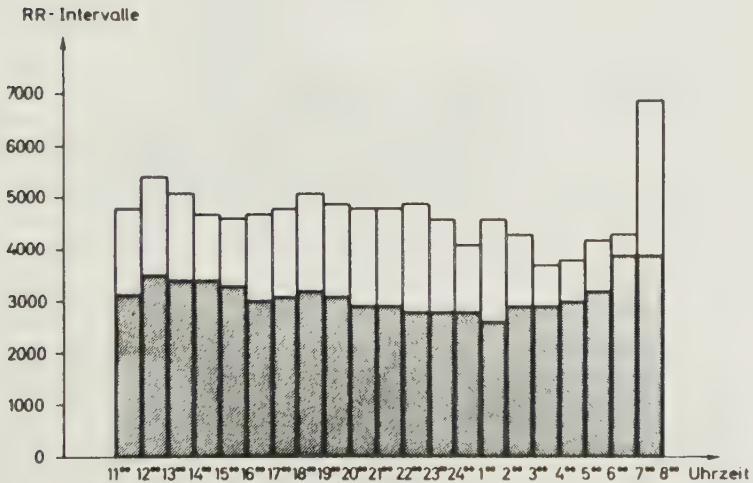


Abb.3: Methodenbeispiel. Tagesprofil der Diltiazemwirkung im Fall 6. Absolutzahlen der RR-Intervalle pro Stunde während der Kontrollphase (helle Felder) und der Dauerphase (straffierte Felder).

2. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Diese beiden klinisch relevanten Parameter wurden ebenfalls an dem Verlauf der mittleren Kammerfrequenz im Trendschrieb des Akutversuchs abgelesen. Der Wirkungseintritt wurde als Zeitpunkt der halbmaximalen Frequenzreduktion nach Medikamentengabe definiert, der Wirkungsaustritt als Zeitpunkt des längerfristigen Überschreitens dieses Wertes. Als Wirkungsdauer ergibt sich die Zeit zwischen Wirkungseintritt und Wirkungsaustritt (Abb.2). Diese Definitionen wurden gewählt, da teilweise starke Frequenzschwankungen bei Vorhofflimmern vorkommen und ein geringerer Frequenzabfall nicht eindeutig als Beginn, ein geringerer Frequenzanstieg nicht eindeutig als Ende der Medikamentenwirkung angesehen werden kann.

3. Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus

Für die Diskussion des möglichen Wirkungsmechanismus interessieren besonders die Veränderungen der kürzesten und der längsten vorkommenden Überleitungszeiten unter Diltiazem und damit der Bandbreite der RR-Intervallzeiten-Streuung. Daher wurden von den Registrierperioden der Kontrollphase und der Dauerphase RR-Intervallhistogramme erstellt und miteinander verglichen (Abb.4). Die teilweise flach auslaufenden Verteilungskurven der RR-Intervalle wurden durch Errechnung der 5ten und 95ten Perzentilen eingegrenzt. Die 5te Perzentile ist definiert als die kürzeste Überleitungszeit und gilt als Maß für die AV-Knoten-Refraktärzeit. Die 95te Perzentile repräsentiert die längste Überleitungszeit. Zunahme der 95ten Perzentile bedeutet vermehrtes Auftreten von concealed conduction.

4. Nebenwirkungen

Während des Akutversuchs wurden die Patienten praktisch permanent beobachtet. In regelmäßigen Abständen von etwa einer Stunde wurden Blutdruckkontrollen durchgeführt.

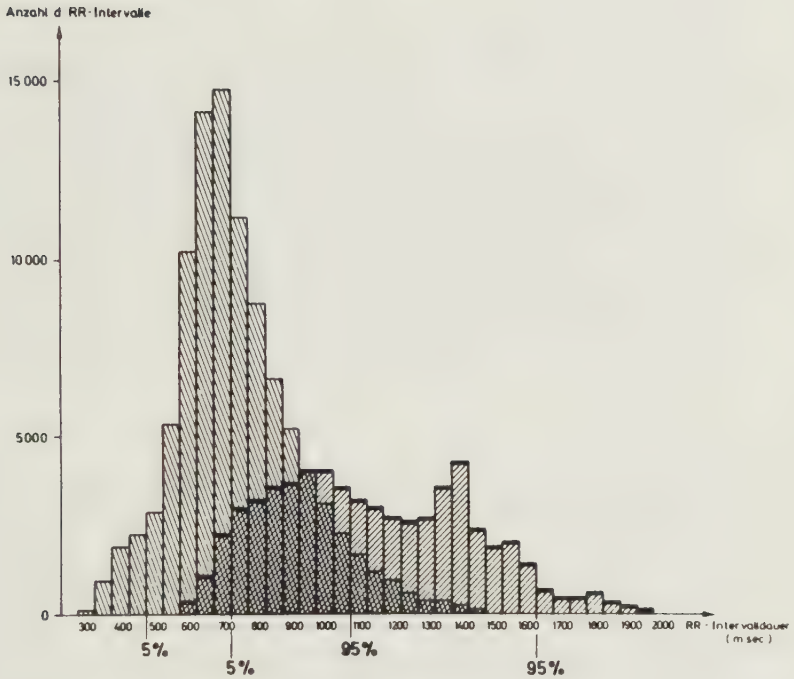


Abb.4: Methodenbeispiel. RR-Intervallhistogramme im Fall 6. Der Überwachungszeitraum ist 21 Stunden, 15 Minuten. Die dünne Umrandung entspricht der Kontrollphase vor Medikamentengabe. Die dicke Umrandung repräsentiert die Dauerphase nach einer drei-tägigen Therapie mit 3 x 90 mg Diltiazem pro Tag. Die Lage der 5ten und 95ten Perzentilen ist eingezeichnet.

7. ERGEBNISSE

Alle zehn Patienten wurden nach dem gleichen Schema untersucht.

1. Reduktion der mittleren Kammerfrequenz unter Diltiazem

a) Akutphase mit 120 mg Diltiazem per os

Nach Gabe von 120 mg Diltiazem per os fand sich bei allen zehn Patienten eine signifikante Reduktion ($p < 0.001$) der mittleren Kammerfrequenz (Tab.3). In Bezug auf die mittlere Kammerfrequenz vor Medikamentenwirkung betrug der Abfall auf die maximal gesenkte Frequenz unter Diltiazem zwischen 23% und 38%, im Mittel 30% (Standartabweichung $\pm 5\%$).

FALL-NR.	WIRKUNGS-EINTRITT	WIRKUNGS-DAUER	MITTLERE KAMMERAUSGANGSFREQUENZ/MIN	MAX. GESENKTE KAMMERFREQENZ/MIN	REDUKTION IN %
1	1H 6MIN	8H 36MIN	90	56	- 38%
2	3H	3H 42MIN	92	66	- 28%
3	2H 54MIN	5H 36MIN	90	62	- 31%
4	2H 18MIN	5H 36MIN	88	60	- 32%
5	1H 30MIN	7H 18MIN	96	74	- 23%
6	2H 6MIN	5H 36MIN	80	60	- 25%
7	1H 42MIN	?	100	68	- 32%
8	1H 54MIN	5H 18MIN	84	64	- 24%
9	2H 36MIN	5H 24MIN	80	52	- 35%
10	1H 12MIN	5H	86	54	- 37%
DURCH-SCHNITT	2H 3MIN (1H 6MIN-3H)	5H 21MIN (3H 42MIN-8H 36MIN)			- 30%

Tab.3: Ergebnisse des Akutversuchs mit 120 mg Diltiazem per os.

b) Dauerphase mit 3 x 90 mg Diltiazem per os

Die Registrierperioden betrugen bei den verschiedenen Patienten zwischen 21 Stunden, 15 Minuten und 23 Stunden, 45 Minuten. Im Vergleich zur Kontrollphase läßt sich bei allen Patienten in dem identischen Zeitraum unter Dauermedikation eine Abnahme der RR-Intervallzahlen nachweisen und damit eine Reduktion der mittleren Kammerfrequenz (Tab.4). Die prozentuelle Frequenzsenkung betrug zwischen 11% und 34%, im Mittel 21% (Standartabweichung $\pm 9\%$). Im Fall 4 konnte die mittlere Kammerfrequenz nur um 5% gesenkt werden.

FALL-NR.	ÜBERWACHUNGS-ZEITRAUM	ANZAHL DER RR-INTERVALLE (MITTL. KAMMERFREQENZ) OHNE D → 3 x 90 MG D	REDUKTION IN %
1	23,00H	107.127 (78/MIN) → 72.378 (52/MIN)	- 32%
2	22,50H	123.995 (92/MIN) → 106.752 (79/MIN)	- 14%
3	23,75H	116.293 (83/MIN) → 103.745 (74/MIN)	- 11%
4	22,50H	96.504 (71/MIN) → 91.456 (68/MIN)	- 5%
5	21,75H	121.308 (95/MIN) → 98.463 (75/MIN)	- 19%
6	21,25H	100.177 (76/MIN) → 66.398 (50/MIN)	- 34%
7	22,25H	124.824 (95/MIN) → 91.701 (69/MIN)	- 27%
8	22,50H	98.500 (78/MIN) → 78.884 (61/MIN)	- 20%
9	23,00H	102.112 (74/MIN) → 77.469 (56/MIN)	- 24%
10	22,50H	94.028 (71/MIN) → 71.929 (53/MIN)	- 24%

Tab.4: Reduktion der Anzahl der RR-Intervalle unter 3 x 90 mg Diltiazem.
Vergleich Kontrollphase - Dauerphase.

Abbildung 5 zeigt ein zusammengefaßtes Tagesprofil aller zehn Patienten.



Abb.5: Prozentuelle Reduktion der RR-Intervalle unter einer Erhaltungstherapie mit 3 x 90 mg Diltiazem/Tag (Dauerphase) ausgehend von den Werten vor Therapie (Kontrollphase). Durchschnittswerte aller untersuchten Patienten mit Angabe der Standardabweichung.

Im Fall 8 war der Patient während der Kontrollphase voll digitalisiert. Die Aufzeichnung der steady-state-Phase mit 3 x 90 mg Diltiazem erfolgte einmal unter unveränderter Digitalistherapie und einmal nach deren Beendigung. Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, lag die mittlere Kammerfrequenz im steady state mit 3 x 90 mg Diltiazem ohne Digitalis höher als während der Kontrollphase. Dagegen konnte bei fortgesetzter Digitalistherapie die mittlere Kammerfrequenz durch Diltiazem deutlich gesenkt werden.

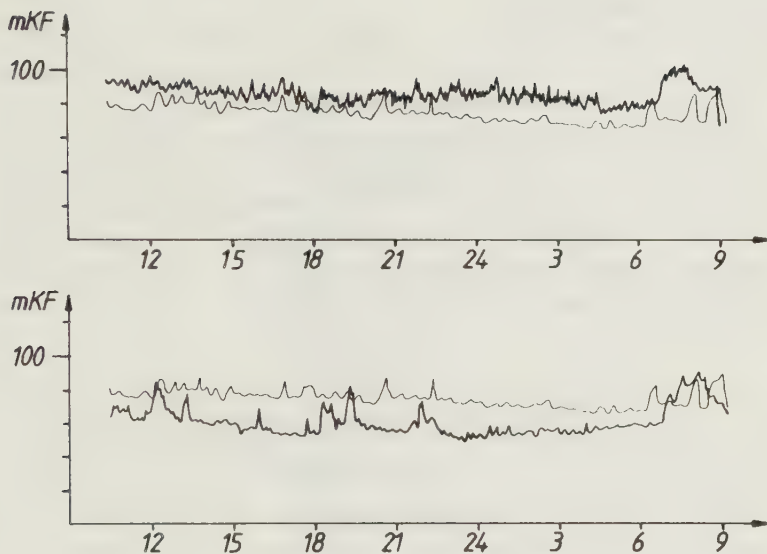


Abb.6: Additiver Effekt von Diltiazem und Digitalis, Fall 8. Die dünne Linie zeigt in beiden Diagrammen den Verlauf der mittleren Kammerfrequenz (mKF) während der Kontrollphase, der Patient war zu diesem Zeitpunkt voll digitalisiert. Die dicke Linie stellt den Verlauf der mKF während der Dauerphase mit 3 x 90 mg Diltiazem da, im unteren Diagramm bei unveränderter Digitalistherapie, im oberen nach deren Absetzen. Bei alleiniger Erhaltungstherapie mit Diltiazem (oben) lag die mKF höher als während der Kontrollphase. Bei unveränderter Digitalismedikation konnte durch Diltiazem die mKF deutlich gesenkt werden (unten).

2. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts nach Gabe von 120 mg Diltiazem per os lag zwischen 1 Stunde, 6 Minuten und 3 Stunden, im Mittel bei 2 Stunden, 2 Minuten. Die Wirkungsdauer betrug zwischen 3 Stunden, 42 Minuten und 8 Stunden, 36 Minuten, im Mittel 5 Stunden, 47 Minuten. Bei Patient 7 war der Wirkungsaustritt und damit die Wirkungsdauer nicht eindeutig festzulegen (Tab.3).

3. Wirkungsmechanismus

Bei der Auswertung der Histogramme wurde besonders auf die Veränderung der kürzesten (5te Percentile) und der längsten (95te Percentile) vorkommenden Überleitungszeiten unter Dauertherapie im Vergleich zur Kontrollphase geachtet. In der einen Hälfte der untersuchten Fälle (Patienten 1,5,6,7,9) haben die 5ten Percentilen und die 95ten Percentilen proportional zugenommen. In der anderen Hälfte (Patienten 2,3, 4,8,10) kam es zu einer überproportionalen Zunahme der längsten Überleitungszeiten (Tab.5, Abb.7).

FALL	PROZENTUALE ÄNDERUNG DER 5%-PERCENTILE (A)	PROZENTUALE ÄNDERUNG DER 95%-PERCENTILE (B)	Δ_{AB}
1	50,0	42,8	0
2	11,1	21,0	+
3	11,1	21,0	+
4	0	12,5	+
5	25,0	27,7	0
6	55,5	52,4	0
7	42,6	44,4	0
8	16,7	42,1	++
9	33,3	33,3	0
10	18,2	40,0	++

Tab.5: Prozentuale Änderung der kürzesten (5te Percentile) und der längsten (95te Percentile) RR-Intervalle unter Erhaltungstherapie mit 3 x 90 mg Diltiazem. Überproportionale Zunahme der längsten RR-Intervalle in den Fällen 2,3,4,8 und 10.

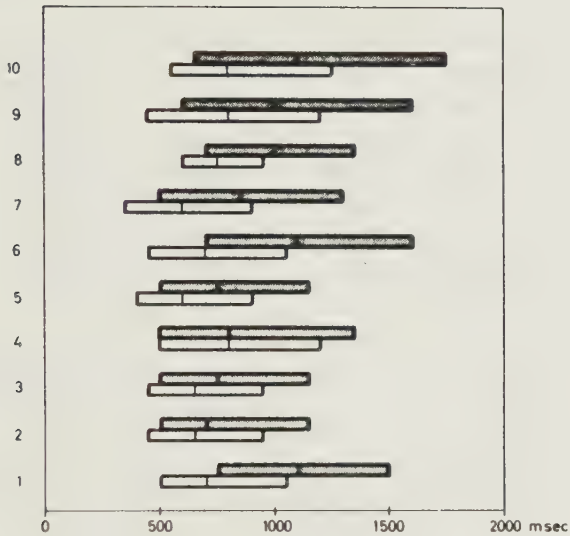


Abb.7: Bandbreite der RR-Intervallverteilung während der Kontrollphase (helle Balken) und während der Dauerphase (dunkle Balken), Fall 1 bis 10. Die linke Begrenzung entspricht der 5ten Perzentile, die rechte Begrenzung der 95ten Perzentile. Die 50te Perzentile ist eingezeichnet.

4. Nebenwirkungen

Als Nebenwirkung wurde bei den Patienten 1,2,3,7 und 10 während des Akutversuchs ein geringfügiger Blutdruckabfall beobachtet, der jedoch nicht zum Abbruch der Therapie führte (Tab.6). Einer der zehn Patienten klagte initial über Müdigkeit. Ansonsten traten keine unerwünschten Effekte auf.

FALL	D.	1	3	5	Stunden
1	120/80	120/80	110/60	110/50	
2	140/90	130/80	120/75	130/80	
3	120/80	115/75	90/60	95/65	
4	130/80	130/80	130/70	130/70	
5	115/80	120/80	120/80	120/80	
6	130/80	130/85	125/80	125/80	
7	155/110	150/110	150/95	145/110	
8	110/70	115/75	120/70	120/75	
9	130/85	130/90	130/90	140/90	
10	130/90	130/90	105/70	120/75	

Tab.6: Blutdruckverhalten im Akutversuch, Fall 1 bis 10. Werte (mm Hg)
bei Gabe von 120 mg Diltiazem (D.), sowie nach 1, 3 und 5 Stunden.

8. DISKUSSION

Der Nachweis der oralen Wirksamkeit von Diltiazem wurde anhand der Reduktion der mittleren Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern geführt. Im Akutversuch mit 120 mg per os lag die maximal gesenkte Frequenz durchschnittlich 30% ($\pm 5\%$) unter der mittleren Kammerfrequenz vor Medikamentengabe (Tab.3). Unter steady-state-Bedingungen mit 3 x 90 mg Diltiazem per os betrug die Abnahme der RR-Intervalle in einem Zeitraum über circa 24 Stunden im Mittel 21% ($\pm 9\%$) im Vergleich zur Kontrollphase (Tab.4).

Der Wirkungseintritt fand durchschnittlich zwei Stunden nach Medikamentengabe statt. Im Hinblick auf die Definition des Wirkungseintritts als Zeitpunkt der halbmaximalen Frequenzreduktion kann jedoch in der Praxis schon früher mit einer Wirkung gerechnet werden. Auch die hier ermittelte Wirkungsdauer, durchschnittlich 5 Stunden, 45 Minuten, ist aus den gleichen Gründen in Wirklichkeit sicher länger. Dennoch fällt an dem Tagesprofil (Abb.5) ein Wirkungsabfall in den Morgenstunden ab etwa 3 Uhr auf. Die abendliche Dosis um 18 Uhr reicht offensichtlich nicht aus, um bis zur morgendlichen Tabletteneinnahme einen effektiven Wirkspiegel aufrecht zu erhalten. Eine Dosierung des Medikaments 4 x täglich, mit einer nächtlichen Tabletteneinnahme um circa 23 Uhr, wäre daher besser geeignet, um eine gleichmäßige Wirkung über 24 Stunden zu gewährleisten.

Bei Vorhofflimmern wird die Frequenz der Ventrikelaktionen von dem Maß an concealed conduction bestimmt (9,30,39,40). Nach Moe und Mitarbeitern (39,40) steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von concealed conduction bei Vorhofflimmern mit zunehmender Dauer der zone of concealment einerseits und mit Erhöhung der atrialen Frequenz andererseits.

Bei den hämodynamisch besonders ungünstigen Formen von Vorhofflimmern mit hochfrequenten, relativ regelmäßigen Ventrikel-erregungen wird die AV-Überleitung verhältnismäßig wenig durch concealed conduction beeinflusst. Erhöht sich dagegen die Vorhoffrequenz oder wird die zone of concealment verlängert, resultiert durch die Zunahme von concealed conduction eine langsamere und unregelmäßigere Überleitung der Vorhofimpulse auf die Kammern.

Im Spektrum der RR-Intervallverteilung bei Vorhofflimmern ist die Analyse der kürzesten und der längsten vorkommenden RR-Intervalle besonders aufschlußreich. Die kürzesten RR-Intervalle enthalten aller Wahrscheinlichkeit nach ein Minimum oder überhaupt keine concealed conduction und können daher als ungefähres Maß für die AV-Knoten-Refraktärzeit gelten (40,41). Dagegen stellen die längsten vorkommenden Überleitungszeiten einen geeigneten Parameter für das Maß an concealed conduction dar, weil hier mit hoher Wahrscheinlichkeit ein oder mehrere verborgene Schläge enthalten sind (40, 41).

Die Hälfte der untersuchten Patienten (Fall 1,5,6,7,9) reagierte auf die Erhaltungstherapie mit 3 x 90 mg Diltiazem mit einer proportionalen Zunahme der kürzesten (5te Perzentile) und der längsten RR-Intervalle (95te Perzentile)(Tab.5). Die erzielte Frequenzreduktion ist daher etwa gleichermaßen auf eine Verlängerung der AV-Knoten-Refraktärzeit und auf eine Zunahme von concealed conduction zurückzuführen. Bei der anderen Hälfte der Patienten (Fall 2,3,4,8,10) wurde eine überproportionale Zunahme der längsten RR-Intervalle (95te Perzentile) beobachtet. Der Haupteffekt ist hier ein vermehrtes Auftreten von concealed conduction, der Einfluß der AV-Knoten-Refraktärzeit ist geringer.

Eine Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode des AV-

Knotens durch Diltiazem wird von mehreren Autoren bestätigt, die zum Teil direkte Messungen an isolierten AV-Knoten-Präparaten durchgeführt haben (26,38,44). Diese erfolgt wahrscheinlich, ähnlich wie bei Verapamil, durch Beeinflussung der slow-response-Potentiale in der AN- und N-Region des AV-Knotens, wobei der Effekt von Verapamil etwas ausgeprägter ist (2,5,26,37,49,61,64). Dagegen bewirkt Nifedipin in vivo durch eine starke Vasodilatation einen reflektorisch erhöhten Sympathikotonus, wodurch die AV-Knoten-Refraktärzeit verkürzt wird (26).

Mikroelektrodenuntersuchungen bei induziertem Vorhofflimmern am Kaninchen ergaben bei RR-Intervallen unter 500 msec keinen Anhalt für concealed conduction (41). Über 500 msec konnten dagegen regelmäßig concealed beats nachgewiesen werden, deren Anzahl bis auf maximal neun bei 2400 msec stieg. Daher ist nicht auszuschließen, daß die Zunahme der kürzesten Überleitungszeiten (5te Percentile) von ursprünglich 350 bis 600 msec auf 500 bis 750 msec unter Diltiazem (Abb.7) zum Teil auch durch ein Vorkommen von concealed conduction im kurzen RR-Intervallbereich mitbedingt sein kann.

Eine Erhöhung der Vorhoffrequenz durch Diltiazem als wesentliche Ursache für vermehrt concealed conduction kann auf Grund folgender Tatsachen angenommen werden:

1. Hombach und Mitarbeiter untersuchten die Wirkung von Diltiazem bei intravenöser Gabe anhand von His-Bündel-Elektrogrammen (22). Bei fünf Patienten mit stimulationsinduziertem Vorhofflimmern wurde die Kammerfrequenz im Mittel um 24% gesenkt, dabei wurde in allen Fällen ein Anstieg der Vorhoffrequenz um durchschnittlich 14% registriert. Bei drei weiteren Patienten mit zusätzlichen elektrophysiologischen Besonderheiten führte Diltiazem ebenfalls zur Beschleunigung der atrialen Flimmerfrequenz.

2. Acetylcholin verkürzt die atriale Refraktärzeit. Im Gegensatz zu den Katecholaminen, die den transmembranären Ca^{++} -Einstrom fördern, hat es wahrscheinlich einen hemmenden Effekt und ähnelt daher in der Wirkung den Calcium-Antagonisten (7,46,58). Die Zunahme von concealed conduction kann folglich durch eine erhöhte atriale Frequenz zustande kommen, zumal Moe et al. zeigen konnten, daß die Av-Knoten-Refraktärzeit nur wenig verändert wird (39,40).
3. Bei einzelnen Beobachtungen zeigen sich in den EKG-Ableitungen während sehr tachykarder Episoden bei Vorhofflimmern relativ langsame und gut abgrenzbare P-Wellen. Nach Beendigung solcher Tachykardien durch intravenöse Gabe von Calcium-Antagonisten sind als Zeichen erhöhter Vorhoffrequenzen oft nur noch undeutliche Flimmerwellen sichtbar.

Bis jetzt ist wenig bekannt, über welchen Pathomechanismus Calcium-Antagonisten ein beschleunigtes Vorhofflimmern bewirken können. Das Vorkommen von slow-response-Potentialen in geschädigten Vorhofarealen (23) läßt hier einen Ansatzpunkt vermuten. Im ischämisch lädierten Ventrikulmyokard konnte durch Verapamil eine Leitungsverbesserung nachgewiesen werden (14). Diltiazem verkürzt die Dauer des fast-response-Aktionspotentials (18,31,52) und, unter Umständen als Folge davon, die atriale Refraktärperiode (37,38). Möglicherweise erfolgt eine Abflachung der Ca^{++} -getragenen Plateauphase. Nach Alessie et al. (1) resultiert daraus eine verkürzte Umlaufzeit der kreisenden Erregungswellen und folglich eine Zunahme der Vorhoffrequenz. Einen ähnlichen Effekt dürfte die vagale Stimulation haben.

Da beide Größen in dieser Arbeit nicht direkt gemessen werden konnten, ist keine quantitative Aussage über den Anteil der verlängerten AV-Knoten-Refraktärzeit und der Zunahme von

concealed conduction an der geänderten AV-Überleitung durch Diltiazem möglich. Wie bereits erwähnt, scheint jedoch in der einen Hälfte der untersuchten Fälle überwiegend vermehrt concealed conduction die Impulsüberleitung auf die Ventrikel zu beeinflussen. In der anderen Hälfte erfolgt zusätzlich eine Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode des AV-Knotens.

Die Beobachtung im Fall 8, daß Digitalis und Diltiazem die Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern gleichsinnig beeinflussen (Abb.6), wird in Untersuchungen von Mitchell et al. bestätigt (38). Eine Verlängerung der funktionellen AV-Knoten-Refraktärzeit und eine Verkürzung der funktionellen atrialen Refraktärzeit nach Diltiazem wurde durch zusätzliche Gabe von Digoxin verstärkt. Unerwünschte Nebenwirkungen traten dabei nicht auf.

Da Calcium-Antagonisten durch Beeinflussung der elektromechanischen Koppelung potentiell negativ inotrope und vasodilatorische Wirkung haben (31), wurden während der gesamten Untersuchungsdauer, vor allem im Akutversuch, regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt. Dabei wurde in fünf Fällen ein geringfügiger Blutdruckabfall registriert. Peter et al. konnten zeigen, daß Diltiazem bereits in niedrigen Dosierungen (0.02 mg/kg/min) elektrophysiologische Wirksamkeit besitzt und erst in größeren Mengen (ab 0.04 mg/kg/min) hämodynamische Parameter beeinflußt. Eine Therapie mit 3×90 mg per os liegt daher offensichtlich unter dem Bereich, der bei fehlender Hypertonie einen stärkeren Blutdruckabfall erwarten ließe. Auch in jeder anderen Hinsicht wurde das Medikament von den Patienten gut toleriert.

Zuletzt soll auf die Vorteile der hier verwendeten Methode bei der klinischen Erprobung herzwirksamer Medikamente hin-

gewiesen werden. Vor der ersten Medikamentengabe wird durch Aufzeichnung eines Langzeit-EKGs ein Ausgangswert festgelegt. In weiteren Langzeit-EKGs können Änderungen von Rhythmus, Frequenz und AV-Überleitung sowohl im Akutversuch, als auch unter Erhaltungstherapie mit oral oder parenteral applizierten Substanzen genau erfaßt werden. Dabei ist auf möglichst gleiche äußere Verhältnisse während der verschiedenen Registrierperioden zu achten, sowie auf eine exakte Zeitdokumentation von Medikamentengaben, Blutdruckmessungen, Auftreten von Nebenwirkungen etc. Andere herzwirksame Medikamente sollten vorher nach Möglichkeit abgesetzt werden, ansonsten unverändert weiter gegeben werden. Auf diese Art und Weise können klinisch wichtige Parameter wie Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Wirkungsgrad ermittelt werden.

Von jedem beliebigen EKG-Abschnitt sind anhand spezieller Programme des Pathfinder Systems (Firma Reynolds) Rhythmusstreifen, RR-Intervallhistogramme und Trendschriebe zu erstellen. Selbst kurzfristige Veränderungen von Rhythmus und Überleitungsverhältnissen sind so zu analysieren.

Der Patient wird durch die Klebeelektroden und ein umgeschnalltes Registriergerät nur wenig beeinträchtigt. Untersuchungen über mehrere Tage werden gut toleriert.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Bei zehn Patienten mit stabilem Vorhofflimmern wurde die Wirkung von Diltiazem bei oraler Gabe auf die AV-Überleitung untersucht.

Im Akutversuch mit 120 mg Diltiazem konnte die mittlere Kammerfrequenz im Durchschnitt um 30% gesenkt werden. Der Wirkungseintritt erfolgte im Mittel nach 2 Stunden (1 Stunde, 6 Minuten bis 3 Stunden), die durchschnittliche Wirkungsdauer betrug 5 Stunden, 45 Minuten (3 Stunden, 42 Minuten bis 8 Stunden, 36 Minuten).

Eine Erhaltungstherapie mit 3 x 90 mg Diltiazem pro Tag reduzierte die mittlere Kammerfrequenz um durchschnittlich 21%. In Übereinstimmung mit der ermittelten Wirkungsdauer wurde dabei in der zweiten Nachthälfte ein Wirkungsabfall beobachtet. Zur Erhaltung eines gleichmäßigen Wirkspiegels über 24 Stunden ist daher eine Dosierung viermal pro Tag zu empfehlen.

RR-Intervallhistogramme ermöglichten Rückschlüsse auf die Veränderung der AV-Überleitung unter Diltiazem. Die Hälfte der untersuchten Patienten reagierte mit einer überproportionalen Zunahme der längsten Überleitungszeiten, was auf ein vermehrtes Auftreten von concealed conduction zurückgeführt wird. Bei der anderen Hälfte wurden kürzeste und längste Überleitungszeiten gleichermaßen beeinflusst. In diesen Fällen wird die Frequenzreduktion neben vermehrt concealed conduction auch durch eine Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit des AV-Knotens bewirkt.

Diltiazem erwies sich als gut verträgliches und nebenwirkungsarmes Medikament. Auf Grund dieser Untersuchung scheint es für die Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen supraventrikulärer Genese geeignet.

Die angegebene Methode ermöglicht die klinische Untersuchung weiterer Substanzen mit Wirkung auf die AV-Überleitung.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALIESTE M.A., BONKE F.I.M., SCHOPMANN F.J.G.: Circus movement in rabbit muscle as a mechanism of tachycardia. III "The leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ. Res.* 1977, 41:9
2. ANGUS J.A., RICHMOND D.R., DHUMMA-UPAKORN P., COBBIN L., GOODMAN A.H.: Cardiovascular action of Verapamil in the dog, with particular reference to myocardial contractility and atrioventricular conduction. *Cardiovasc. Res.* 1976, 10: 623
3. ARONSON R.S., CRANFIELD P.F.: Electrical activity of canine cardiac Purkinje fibers in sodium-rich, calcium-free solutions. *J. Gen. Physiol.* 1973, 61: 786
4. BEELER G.W., REUTER H.: Membrane calcium current in ventricular myocardial fibers. *J. Gen. London* 1970, 207: 191
5. BENDER F.: Vorhofflimmern mit absoluter Kammerarrhythmie, Vorhofflat-tern, paroxysmale Tachykardien. *Therapiewoche* 1973, 2: 92
6. BERNSTEIN J.: Untersuchung zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. *Pflügers Arch.* 1902, 95: 521
7. CARMELIET E., VEREECKE J.: Adrenaline and the plateau phase of cardiac action potential. *Pflügers Arch.* 1969, 313: 300
8. CLUSIN W.T., BRISTOW M.R., KARAGUEUZIAN H., KATZUNG B.G., SCHROEDER J.: Do calcium-dependent ionic currents mediate ventricular fibrillation? *Am. J. Cardiol.* 1982, 49: 506
9. COHEN S.J., LAU S.H., BERKOWITZ W.D., DAMATO A.N.: Concealed conduction during atrial fibrillation. *Am J. Cardiol.* 1970, 25: 416
10. CRANFIELD P.F., HOFFMAN B.F., PAES DE CARVALHO A.: Effects of acetylcholine on single fibers of the atrioventricular node. *Circ. Res.* 1954, 7: 19
11. CRANFIELD P.F., WIT A.L., HOFFMAN B.F.: Conduction of cardiac impulse: III Characteristics of very slow conduction. *J. Gen. Physiol.* 1972, 59: 227
12. DRAPER M.H., WEIDMANN S.: Cardiac resting and action potential recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol. London* 1951, 115:74
13. DUDEL J., RUDEL R.: Voltage and time dependence of excitatory sodium current in cooled sheep Purkinje fibers. *Pflügers Arch.* 1972, 336: 35
14. EL-SHERIF N., LAZZARA R.: Reentrant ventricular arrhythmias in the myocardial infarction period. 7. Effect of Verapamil and D-600 and the role of the slow channel. *Circulation* 1979, 60: 605

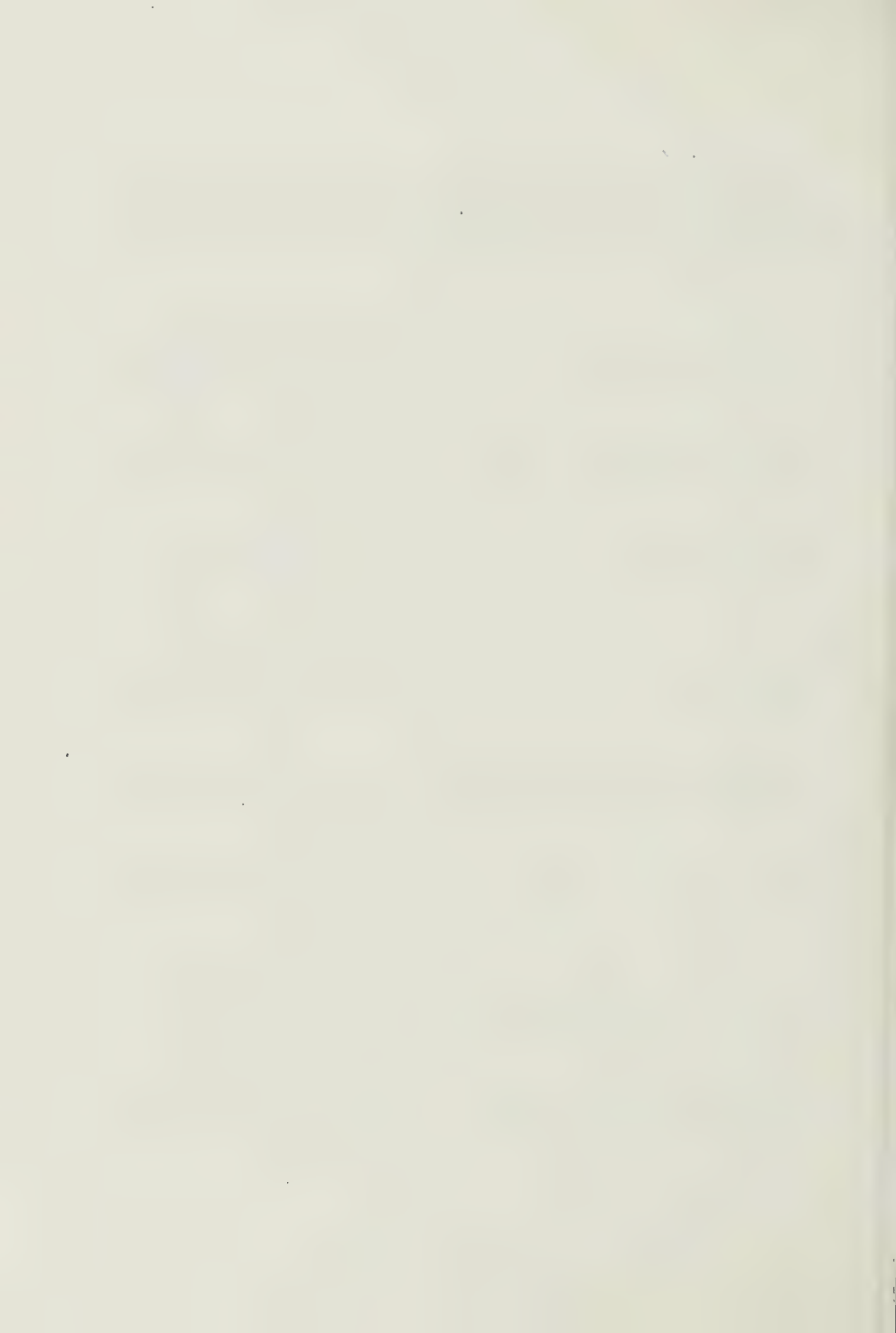
15. FLECKENSTEIN A.: Specific inhibitors and promoters of calcium-action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In: Calcium and the heart (P. Harris, L. Opie Eds.) London-New York: Academic Press 1971, 8: 198
16. FLECKENSTEIN A.: Pharmacology and electrophysiology of calcium-antagonists. In: Calcium antagonism in cardiovascular therapy Eds.: Zanchetti, Krickler 1980
17. FLECKENSTEIN A.: Steuerung der myokardialen Kontraktilität, ATP-Spaltung, Atmungsintensität und Schrittmacherfunktion durch Calciumionen-Wirkungsmechanismus der Calcium-Antagonisten. In: Calcium-Antagonismus Hrsg.: Fleckenstein A., Roskamm H., Springer Verlag Berlin, 1980
18. GARREY W.E.: Auricular fibrillation. *Physiol. Rev.* 1924, 4: 214
19. HENRY P.D.: Comparative pharmacology of calcium-antagonists: Nifedipin, Verapamil and Diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 1980, 46: 1047
20. HODGKIN A.L., HUXLEY A.F.: Current carried by sodium and potassium ions through the membrane of giant axon of *Loligo*. *J. Physiol. London* 1952, 11: 449
21. HODGKIN A.L., HUXLEY A.F.: A quantitative description of membrane currents and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. London* 1952, 117: 500
22. HOMBACH V.: Klinisch-elektrophysiologische und antiarrhythmische Effekte eines neuen Calcium-Antagonisten: erste Erfahrungen mit Diltiazem. *Med. Welt* 1981, 32: 1925
23. HORDORF A.J., EDIE R., MALM J.R., HOFFMAN B.F., ROSEN M.R.: Electrophysiologic properties and response to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria. *Circulation* 1976, 54: 774
24. JANSE M.J.: Influences of the direction of the atrial wave front on AV-nodal transmission in isolated hearts of rabbits. *Circ. Res.* 1969, 25: 439
25. JANSE M.J., VAN CAPELLE F.J.L., ANDERSON R.H., BILETTE J.: Electrophysiology and structure of the atrioventricular node of the isolated rabbit heart. In: The conduction system of the heart. Eds. Wellens H.J.J., Lie K.I., Janse M.J. Martinus Nijhoff Medical Division, Den Haag, 1978, S. 296
26. KAWAI C., KONISCHI T., MATSUYAMA E., OKAZEKI H.: Comparative effects of three calcium-antagonists, Diltiazem, Nifedipin and Verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circulation* 1981, 63: 1035

27. KOHLHARD M., BAUER B., KRAUSE H., FLECKENSTEIN A.: Differentiation of the transmembrane Na^+ and Ca^{++} channels in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors. *Pflügers Ges. Arch. Physiol.* 1972, 335:309
28. KOHLHARD M., FIGULLA H.R., TRIPATHI O.: The slow membrane channel as the predominant mediator of the excitation process of the sinoatrial pacemaker cell. *Basic Res Cardiol.* 1976, 71: 1
29. LANGENDORF R.: Concealed conduction: the effect of blocked impulses on the formation and conduction of subsequent impulses. *Am. Heart J.* 1948, 35: 542
30. LANGENDORF R., PICK A., KATZ L.N.: Ventricular response in atrial fibrillation. Role of concealed conduction in the AV-junction. *Circulation* 1965, 32: 69
31. LATHROP D.A., VALLE-AGUILERA L.R., MILLARD R.W., HANNON D.W., FRANCIS P.D., NAKAYA H., SCHWARTZ A.: Comparative electrophysiologic and coronary hemodynamic effects of Diltiazem, Nisodilpine and Verapamil on myocardial tissue. *Am. J. Cardiol.* 1982, 49: 613
32. LAU S.H., DAMATO A.N., BERKOWITZ W.D., PATTON R.D.: A study of AV-conduction in atrial fibrillation and flutter in man, using His Bundle recordings. *Circulation* 1969, 40: 71
33. LEWIS T.: Observations upon flutter and fibrillation. *Heart* 1918/20 7: 127, 293
34. MASCHER D., PEPER K.: Two components of inward current in myocardial muscle fibers. *Pflügers Arch.* 1969, 307: 190
35. MERIDETH J., MENDEZ C., MUELLER W.J., MOE G.K.: Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circul. Res.* 1968, 23: 69
36. MINES G.R.: On circulating excitations in the heart muscle and their possible relations to tachycardia and fibrillation. *Trans. Roy. Soc. Can.* 1914, 3: 8, 43
37. MITCHELL L.B., SCHROEDER J.S., MASON J.W.: Comparative clinical electrophysiologic effect of Diltiazem, Verapamil and Nifedipin: a review. *Am. J. Cardiol.* 1982, 49: 629
38. MITCHELL L.B., JUTZKY K.R., LEWIS S.J., SCHROEDER J.S., MASON J.W.: Intracardiac electrophysiologic study of intravenous Diltiazem and combined Diltiazem and Digoxin in patients. *Am Heart J.* 1982, 103: 57
39. MOE G.K., ABILDSKOV J.A.: Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circul. Res.* 1964, 14: 447

40. MOE G.K., ABILDSKOV J.A., MENDEZ C.: An experimental study of concealed AV-conduction. *Am. Heart J.* 1964, 67: 338
41. MOORE E.N.: Observations on concealed conduction in atrial fibrillation. *Circul. Res.* 1967, 40: 4
42. PAES DE CARVALHO A.: Excitation of the AV-node during normal rhythm: Effects of acetylcholine. In: *Mechanism and therapy of cardiac arrhythmias*. New York, Grune and Statton, 1966
43. PAES DE CARVALHO A., HOFFMAN B.F., DEPAULA CARVALHO M.: Two components of the cardiac action potential: I. Voltage-time course and the effects of acetylcholine on atrial and nodal cells of the rabbit heart. *J. Gen. Physiol.* 1969, 54: 607
44. PETER T., FUJIMOTO T., HAMAMOTO T., McCULLEN A., MANDEL W.J.: Electrophysiologic effects of Diltiazem in canine myocardium, with special reference to conduction delay during ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1982, 49: 602
45. PILLAT B.: Über eine abnorme Verkürzung des Aktionspotentials in der relativen Refraktärperiode des Herzmuskels. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 1964, 280: 326
46. REUTER H.: Über die Wirkung von Adrenalin auf den zellulären Calcium-Umsatz des MeerschweinchenVorhofs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 1965, 251: 401
47. REUTER H.: Divalent ions as charge carriers in excitable membranes. *Progr. Biophys.* 1973, 26: 1
48. REUTER H., BEELER G.W.: Calcium current and activation of contraction in ventricular myocardial fibers. *Science*, New York, 1969, 163: 397
49. ROSEN M.R., WIT A.L., HOFFMAN B.F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias.: VI. Cardiac effects of Verapamil. *Am. Heart J.* 1975, 89: 665
50. ROUGIER O., VASSORT D., GARNIER D., GARGOUIL Y.M., CORABOEUF E.: Existence and role of slow inward current during the frog atrial action potential. *Arch. Ges. Physiol.* 1969, 308: 91
51. RUNGE W., LUCKMANN E., NARULA O.S.: Klinische Physiologie und Pathophysiologie des AV-Knotens. *Schweiz. Med. Wochenschrift* 1977, 107: 1477
52. SAIKAWA T., NAGAMOTO Y., ARITA M.: Electrophysiologic effects of Diltiazem, a new slow channel inhibitor, on canine cardiac fibers. *Jpn. Heart J.* 1977, 18: 235

53. SÖDERSTRÖM N.: What is the reason for the ventricular arrhythmia in cases of atrial fibrillation? *Am. Heart J.* 1950, 40: 212
54. TARR M.: Two inward currents in frog atrial muscle. *J. Gen. Physiol.* 1971, 58: 523
55. TRAUTWEIN W.: Membrane currents in cardiac muscle fibers. *Physiol. Rev.* 1973, 53: 793
56. URBACH J.R., GRAUMANN J.J., STRAUS S.H.: Quantitative methods for the recognition of atrioventricular junctional rhythms in atrial fibrillation. *Circulation* 1969, 39: 803
57. VAN CAPELLE F.J.L., JANSE M.J., VARGHESE P.J., FREUD G.E., MATER C., DURIER D.: Spread of excitation in the atrioventricular node of isolated rabbit hearts studied by multiple microelectrode recording. *Circul. Res.* 1979, 31: 602
58. VASSORT G., ROUGIER O., GARNIER D., SAUVIAT M.P., CORABOEUF E., GARGOUIL M.: Effects of adrenaline on membrane inward currents during the cardiac action potential. *Pflügers Arch.* 1969, 309: 70
59. VITEK M., TRAUTWEIN W.: Slow inward current and action potential in cardiac Purkinje fibers. *Pflügers Arch.* 1971, 323: 204
60. WEIDMANN S.: The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. *J. Physiol. London* 1955, 127: 213
61. WIT A.L., CRANFIELD P.F.: Effects of Verapamil on the sinoatrial and AV-nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests re-entrant atrioventricular nodal tachycardia. *Circul. Res.* 1974, 35: 413
62. WIT A.L., ROSEN M.R., HOFFMAN B.F.: Relationship of normal and abnormal electrical activity of cardiac fibers to the genesis of arrhythmias: Reentry. *Am. Heart J.* 1974, 88: 664
63. ZIPES P.D., BESCH H.P., WATANABE A.M.: Role of slow current in cardiac electrophysiology. *Circulation* 1975, 51: 761
64. ZIPES D.P., FISCHER J.C.: Effects of agents, which inhibit the slow channel, on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circul. Res.* 1974, 34: 184
65. ZIPES D.P., MENDEZ C., MOE G.K.: Evidence of summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circul. Res.* 1973, 32:170

Herrn Prof. Dr. K. Theisen danke ich für die Überlassung des Themas und die Hilfe bei der Ausarbeitung. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. M. Haufe für seine Unterstützung.



Tabellarischer Lebenslauf

13.3.1958	Geburt in Frankfurt/Höchst als Sohn des Chemikers Dr. Günther Peters und der Ärztin Dr. Hilde Peters
1965	Einschulung in die Volksschule Höchst/Unterliederbach
1967	Übersiedelung der Familie nach Kapstadt/Südafrika, dort Besuch der deutschen Auslandsschule
1972	Umzug nach Gmunden in Oberösterreich
21.6.1976	Reifeprüfung am Bundesgymnasium Gmunden
WS 1976/77	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Wien
WS 1979/80	Studienortwechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität München
Aug. 1980	Erstes Staatsexamen
März 1983	Zweites Staatsexamen
April 1983 bis März 1984	Praktisches Jahr: Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (Prof. Buchborn), Chirurgische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Rosenheim (Prof. Hoffmann), Kinderklinik der Universität im Dr. v. Haunerschen Kinderspital (Prof. Hadorn)
April 1984	Schriftlicher Teil des dritten Staatsexamens
Mai 1984	Mündliche Prüfung des dritten Staatsexamens
Aug. 1984	Einstellung an der II. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Bogenhausen (Prof. Kaess)

